

# Aufnahme, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung von Dieldrin in nicht-menschlichen Primaten und anderen Labortieren

Absorption, Body Distribution, Metabolism, and Excretion of Dieldrin in Non-Human Primates and Other Laboratory Animals

Wolfgang Müller, Gerhard Nohynek, Friedhelm Korte

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, Institut für Ökologische Chemie,  
P. O. Box 1027, Holloman AFB, N. M. 88330, USA

and

Frederic Coulston

Albany Medical College, International Center of Environmental Safety

Z. Naturforsch. **34 c**, 340–345 (1979) ; eingegangen am 10. Januar 1979

Dieldrin in Mammals, Comparative Pharmacokinetics, Comparative Biotransformation

Using  $^{14}\text{C}$ -labelled dieldrin, the resorption, body distribution, and rate of excretion as well as the metabolism was investigated qualitatively and quantitatively. The experiments with mice, rats, rabbits, Rhesus monkeys, and chimpanzees were performed under identical conditions to obtain reliably comparable results.

Die Toxikokinetik und Biotransformation des Insektizids Dieldrin (1.8.9.10.11.11-hexachloro-4.5-exo-epoxy-2.3-7.6-endo-2.1-7.8-exo-tetracyclo-[6.2.1.1<sup>3,6</sup>.0<sup>2,7</sup>]-dodec-9-en) sind in verschiedenen Labor- und Nutztieren untersucht worden. Ergebnisse von Studien mit Ratten [1–8], Mäusen [9], Kaninchen [10, 11], Hunden [8], Schafen [12, 13] und Kühen [14] sind veröffentlicht. Zudem sind einige Daten über die Speicherung, Ausscheidung und Umwandlung von Dieldrin im Menschen bekannt [15–20]. Dieldrin wurde deshalb als Modellschubstanz ausgewählt, um die Aufnahme, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung im Rhesusaffen mit anderen Labortieren zu vergleichen. Besonderes Interesse galt dabei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Ein wesentlicher Aspekt der Toxikologie von Dieldrin ist dessen Wirkung auf die Leber; sowohl in Ratten als auch in Mäusen bewirkt es Vergrößerung der Leber, verursacht durch Hypertrophie der Parenchymzellen, reversible Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums von Parenchymzellen und Induktion von Cytochrom-P-450-abhängiger Mono-Oxygenase [21]. Nur in Mäusen wurde nach Verfütterung von Dieldrin ein erhöhtes Auftreten von metastasierenden Leberkarzinomen [22, 22 a] beobachtet. Da weder in Ratten noch in anderen Tierspezies ähnliche Tumore gefunden wurden, sollte geprüft werden, ob unterschiedliche Metabolisierung in Mäusen und an-

deren Tierarten diese Speziesdifferenz erklären könnte. Wright *et al.* [23] berichten, daß Veränderungen der Leber von Rhesusaffen, die 6 Jahre lang bis zu 5 ppm Dieldrin im Futter erhalten hatten, auf mäßige Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums und Induktion von Mono-oxygenase in den höchsten Dosisgruppen beschränkt sind, obwohl in den Affenlebern wesentlich höhere Dieldrinkonzentrationen gefunden wurden als in Lebern von Mäusen und Ratten bei vergleichbarer Dieldrin-Aufnahme. Hypertrophie von Parenchymzellen und dadurch bewirkte Vergrößerung der Leber, die aufgrund der Erfahrung mit Nagern zu erwarten war, wurde in Rhesusaffen nicht beobachtet. In der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob die vergleichsweise schwache Wirkung von Dieldrin auf die Primatenleber biochemisch begründet ist. Weiterhin sollte geklärt werden, in welchem Maße Dieldrin bei chronischer Aufnahme im Primatenorganismus gespeichert wird, in welchen Organen es bevorzugt eingelagert wird, und ob die Aufnahme kleiner Mengen über längere Zeit zu toxischen Wirkungen führen kann.

Veröffentlichte Ergebnisse von Metabolismusstudien mit Dieldrin haben gezeigt, daß in Säugetieren die Biotransformation im wesentlichen auf zwei Wegen erfolgt: a) Direktoxidation zum 12-Hydroxydieldrin durch P-450-abhängige Mono-Oxygenasen und b) Öffnung des Epoxids zum Aldrin-4.5-trans-dihydro-diol durch Epoxid-Hydratasen (Abb. 1). Als

0341-0382 / 79 / 0500-0340 \$ 01.00/0



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition “no derivative works”). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

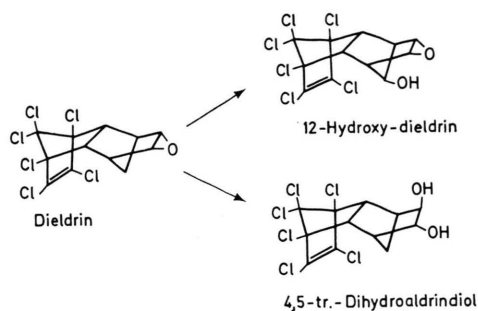


Abb. 1. Dieldrin und seine Hauptmetaboliten in Warmblütern.

Sekundärreaktion erfolgt Konjugation mit Glukuronsäure.

Um die relativen Mengen der beiden Hauptmetaboliten in den verschiedenen Spezies unter vergleichbaren Versuchsbedingungen zu studieren, wurden 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen, 4 männlichen und 4 weiblichen Ratten, 2 männlichen und 2 weiblichen Kaninchen, 2 männlichen Rhesusaffen und einem weiblichen Schimpansen orale Einzeldosen von je 0,5 mg  $^{14}\text{C}$ -markiertem Dieldrin pro kg Körpergewicht gegeben. Kot und Urin wurden 10 Tage lang gesammelt und auf Dieldrin und Metaboliten untersucht.

In einem chronischen Fütterungsversuch wurde 3 männlichen und 3 weiblichen Rhesusaffen 260 Tage lang eine tägliche Dosis von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Dieldrin gegeben, die 2 ppm ihres Futters entsprach. Kot und Urin wurden täglich gesammelt und auf ausgeschiedene Gesamtradioaktivität sowie auf Dieldrin und Metaboliten untersucht. Nach 260 Tagen wurden ein männliches und ein weibliches Tier getötet, um die Verteilung der gespeicherten Radioaktivität in den Organen zu untersuchen. Den anderen 4 Tieren wurde kein weiteres Dieldrin verabreicht; die Ausscheidung der gespeicherten Radioaktivität wurde 130 Tage lang beobachtet. Am 390. Tag wurde die Verteilung der restlichen Radioaktivität in den Organen eines männlichen und eines weiblichen Tieres gemessen.

## Material und Methoden

$^{14}\text{C}$ -markiertes Dieldrin mit einer radiochemischen Reinheit von 99,5% wurde von Shell Development Co., Modesto, Calif., erhalten. Für den Speziesvergleich wurden 5 männliche und 5 weibliche Mäuse (Swiss white), 4 männliche und 4 weibliche Ratten

(Sprague-Dawley), 2 männliche und 2 weibliche Kaninchen (New Zealand White), 2 männliche Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) und ein weiblicher Schimpanse (*Pan troglodytes*) verwendet.

Dem Schimpansen wurde eine Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht Dieldrin in Fruchtsaft suspendiert verabreicht. Alle anderen Tiere erhielten 0,5 mg/kg Körpergewicht in Maisöl gelöst per Magensonde. Im chronischen Fütterungsversuch wurde den Rhesusaffen die tägliche Dosis, entsprechend einer Konzentration von 2 ppm Dieldrin im Futter, in äthanolischer Lösung in ein Stück Apfel oder Banane injiziert gegeben.

Die Tiere wurden in Metabolismuskäfigen gehalten, in denen Kot und Urin getrennt aufgefangen wurden. Die Ausscheidungen wurden täglich gesammelt und auf ausgeschiedene Radioaktivität untersucht. Proben von je 0,5 ml Urin wurden im Szintillationszähler gemessen (Packard Tri-Carb 2425, externe Standardisierung, Cocktail: Dioxan mit 10% Methanol, 100 g/l Naphthalin, 8 g/l Permablend III, Packard Instrument). Kotproben wurden mit wenig Wasser homogenisiert, gewogene Aliquots in einem Verbrennungsautomaten verbrannt (Packard Tri-Carb 306 Sample Oxidizer,  $\text{CO}_2$ -Absorber Carbo-sorb, Szintillatorlösung Permafluor V, beide von Packard Instrument), und anschließend im Szintillationszähler gemessen.

Urin wurde mit 6 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und 24 Std. lang mit Diäthyläther im Flüssigextraktor extrahiert; Kot wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat vermischt und 24 Std. lang im Soxhletextraktor mit Methanol extrahiert. Urin- und Kotextrakte wurden dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G, E. Merck, oder Silica Gel 7 G, Baker) auf das Verhältnis von Dieldrin und Metaboliten untersucht. Die radioaktiven Zonen auf den Dünnschichtplatten wurden auf Dünnschichtscannern der Fa. Berthold lokalisiert und quantitativ ausgewertet. Zur genaueren Messung von schwach aktiven Zonen wurden Dünnschichtplatten im 1-cm-Streifen abgekratzt und im Szintillationszähler gemessen.

Außer durch ihre dünnschichtchromatographischen  $R_f$ -Werte wurden die Metaboliten durch Gaschromatographie und Gaschromatographie-Massenspektrometrie identifiziert. Verwendete Geräte: Packard-Becker 417 mit  $^{63}\text{Ni}$ -ECD, Glassäule, 150 cm, 3% OV 1 auf Chromosorb WHP, GC-MS Finnigan 3000 D mit Glasseparator, Trennsäule Glas, 150 cm, 3% OV 1 auf Chromosorb WHP.

Tab. I. Ausgeschiedene Gesamt-Radioaktivität (% der Dosis) in 10 Tagen nach oraler Einzeldosis von 0,5 mg/kg Dieldrin-<sup>14</sup>C.

	Mäuse		Ratten		Kaninchen		Rhesus	Schimpanse
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Faeces	36,6	35,0	11,3	9,3	0,3	0,5	16,0	5,0
Urin	1,9	1,9	0,6	0,5	1,5	2,2	4,4	1,3
Total	38,5	36,9	11,9	9,8	1,8	2,7	20,4	6,3

## Ergebnisse

### a) Speziesvergleich

Die Gesamtradioaktivität, die von den 5 untersuchten Tierarten in den ersten 10 Tagen nach oraler Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht Dieldrin ausgeschieden wurde, ist in Tab. I zusammengestellt. Außer bei den Kaninchen erfolgte die Hauptausscheidung in den Faeces.

Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Extrakte von Faeces und Urin zeigte außer Dieldrin, das nur in Faecesextrakten gefunden wurde, 3 radioaktive Zonen. Die  $R_f$ -Werte auf Kieselgel in 3 Laufmittelsystemen sind in Tab. II aufgeführt.

Tab. II. Dünnschichtchromatographische  $R_f$ -Werte von Dieldrin und seinen Hauptmetaboliten.

Metabolit	Laufmittel		
	1	2	3
1	0,00	0,00	0,64
2	0,12	0,51	0,95
3	0,76	0,82	1,00
Dieldrin	0,88	0,92	1,00

Laufmittel:

- 1 Benzol-Äthylacetat (3 : 1) ;
- 2 *n*-Hexan-Methanol-Äthylacetat (8 : 1 : 1) ;
- 3 Äthylacetat.

Das Massenspektrum des Metaboliten 3 ist identisch mit dem von 12-Hydroxy-dieldrin, das von V. J. Feil *et al.* [13] als Dieldrin-Metabolit in Schafen beschrieben wurde.

Metabolit 2 entsprach in dünn-schichtchromatographischen  $R_f$ -Werten und in der gaschromatographischen Retentionszeit des Trimethylsilyl-Derivats dem 4.5-*trans*-Dihydro-aldrindiol, das von Korte und Arent [10] als Hauptmetabolit in Kaninchen identifiziert worden ist. Metabolit 1 wurde durch Hydrolyse mit Salzsäure und durch Inkubation mit  $\beta$ -Glucuronidase aus Rinderleber (Ketodase, Warner-Chilcott Lab.) in den Metaboliten 2 umgewandelt; es kann deshalb angenommen werden, daß es sich um ein Glucuronsäure-Konjugat des Diols handelt. Für die Berechnung des Verhältnisses von 12-Hydroxy-dieldrin und 4.5-*trans*-Dihydro-aldrindiol wurde Metabolit 1 zum Diol gerechnet. Die relativen Mengen für die untersuchten Tierarten sind in Tab. III zusammengestellt.

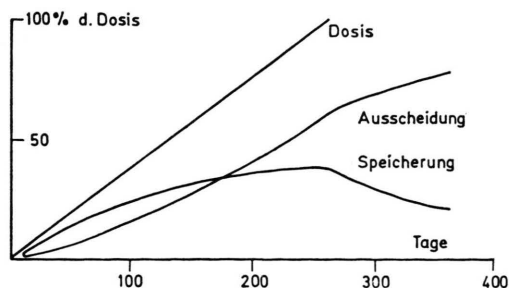
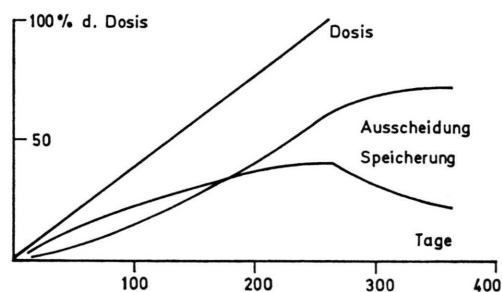
In der Maus und dem Kaninchen überwiegt die Öffnung des Epoxids zum *trans*-Diol, während in der Ratte und den Primaten das Mono-hydroxy-Derivat bevorzugt gebildet wird.

### b) Chronische Fütterung

Während der 260tägigen Fütterungsstudie, in der 3 männliche und 3 weibliche Rhesusaffen <sup>14</sup>C-markiertes Dieldrin entsprechend 2 ppm ihres Futters erhielten, wurden Kot und Urin täglich gesammelt und auf ausgeschiedene Radioaktivität untersucht. In den Abb. 2 und 3 sind die verabreichte Dosis und die ausgeschiedene Gesamtaktivität kumulativ für männliche und weibliche Tiere graphisch darge-

Tab. III. Relative Mengen (% der Dosis) von Dieldrin und Metaboliten in den Ausscheidungen bis zum 10. Tag.

	Mäuse		Ratten		Kaninchen		Rhesus	Schimpanse
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Dieldrin	5,5	3,2	0,8	2,8	0,3	0,5	9,0	3,2
12-Hydroxy-dieldrin	13,0	7,7	8,8	4,6	—	0,2	9,4	2,0
4,5-tr.-Dihydro-aldrin-diol	20,0	26,0	2,3	2,4	1,5	2,0	2,0	1,1
Total	38,5	36,9	11,9	9,8	1,8	2,7	20,4	6,3

Abb. 2. Kumulative Dosis, Ausscheidung und Speicherung von [<sup>14</sup>C]Dieldrin in zwei männlichen Rhesusaffen.Abb. 3. Kumulative Dosis, Ausscheidung und Speicherung von [<sup>14</sup>C]Dieldrin in zwei weiblichen Rhesusaffen.

stellt. Die Kurven für gespeicherte Radioaktivität wurden durch Subtraktion der Ausscheidung von der verabreichten Dosis errechnet.

Die Speicherung nähert sich einem Plateauwert an, der erreicht wird, wenn täglich ebensoviel Radioaktivität ausgeschieden wird, wie aufgenommen wurde. Bei Beendigung der Fütterung war dieses Gleichgewicht noch nicht ganz eingestellt, jedoch war durch Extrapolation abzuschätzen, daß das Speicherungsplateau nach 350 bis 400 Tagen erreicht sein würde.

Dünnschichtchromatographische Untersuchung von Kot- und Urinextrakten auf Dieldrin und Metaboliten ergab folgendes Bild: Während der ersten 60 Tage der Studie wurden etwa 20–25% der täglich ausgeschiedenen Radioaktivität im Urin gefunden; die Urinextrakte enthielten ausschließlich das polare Konjugat des 4,5-*trans*-Dihydro-aldrindiol. Die Kotextrakte enthielten Dieldrin und 12-Hydroxy-dieldrin; im Anfangsstadium langsam zunehmender Ausscheidung schwankten die relativen Mengen der beiden Verbindungen stark.

Von etwa dem 60. Tag an wurden freies Diol und 12-Hydroxy-dieldrin neben dem Konjugat im Urin gefunden. Ihr Anteil an der Aktivität im Urin stieg

langsam an, bis sich das Verhältnis um den 100. Tag stabilisierte. Von diesem Zeitpunkt bis zum Abbruch der Fütterung enthielt der Urin 35% Konjugat, 20% freies Diol und 40% 12-Hydroxy-dieldrin. Die restlichen 5% bestanden aus einem bisher nicht identifizierten Metaboliten, der in seiner Polarität zwischen den 12-Hydroxy-dieldrin und dem freien Diol lag.

Um den 100. Tag stabilisierte sich auch das Verhältnis von Dieldrin und 12-Hydroxy-dieldrin in den Faeces bei 40 zu 60%.

Von diesem Zeitpunkt an wurden 40% der täglichen Ausscheidung im Urin und 60% im Kot gefunden. Das Verhältnis von Dieldrin und den Hauptmetaboliten errechnet sich demnach zu:

Dieldrin	24%
12-Hydroxy-dieldrin	52%
4,5- <i>trans</i> -Dihydro-aldrindiol	8%
Konjugat des Diols	14%

Am 260. Tag wurden ein männliches und ein weibliches Tier getötet, um die Verteilung des gespeicherten Dieldrins im Körper zu studieren. Die Organkonzentrationen wiedergefundener Radioaktivität sind in der Tab. IV zusammengestellt. Die höchsten Konzentrationen wurden im Fettgewebe gefunden; weiterhin fanden sich erhöhte Konzentrationen in Leber, Galle, Lymphknoten, Nebennierenrinde, Thymus und Knochenmark.

Tab. IV. Organkonzentrationen in Rhesus ( $\mu\text{g/g}$ , bezogen auf das Molekulargewicht von Dieldrin) nach 260-tägiger Gabe von 2 ppm Dieldrin im Futter und 130 Tage nach der letzten Dieldrindosis.

Organ	260. Tag		390. Tag	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
Gehirn	1,1	1,3	0,3	0,2
Leber	8,6	14,7	5,0	3,6
Galle	16,2	31,2	5,0	4,0
Niere	1,6	1,8	0,5	0,4
Nebenniere, Rinde	7,6	8,1	1,0	0,9
Nebenniere, Mark	1,4	1,8	0,2	0,3
Thymus	14,2	8,4	12,9	5,0
Schilddrüse	1,4	0,8	0,4	0,1
Pankreas	0,9	1,1	0,4	0,2
Milz	0,5	0,4	0,1	0,1
Lunge	0,6	1,1	0,1	0,1
Knochenmark	13,5	13,1	8,1	3,6
Magen	0,4	0,3	0,1	0,1
Dünndarm	0,8	0,8	0,2	0,2
Dickdarm	3,1	4,5	0,3	0,3
Lymphknoten/Dünnd.	—	6,3	0,7	0,6
Lymphknoten/Dickd.	17,1	13,7	1,2	1,0
Bauchfett	28,5	36,9	10,6	6,2
Subcutanfett	25,9	31,2	10,8	6,8



In Fettextrakten wurde nur Dieldrin und keine Metaboliten gefunden; die Galle enthielt ausschließlich konjugierte Metaboliten.

Nach Beendigung der Dieldrin-Fütterung wurde die Ausscheidung von Radioaktivität in den verbleibenden 4 Tieren weiter beobachtet. Die Ausscheidung von unverändertem Dieldrin sank innerhalb weniger Tage so weit ab, daß es radio-dünnschicht-chromatographisch nicht mehr erfaßbar war. Die Ausscheidung von 4.5-*trans*-Dihydro-aldrindiol ging langsam zurück, bis vom 300. Tag an nur noch 12-Hydroxy-dieldrin in den Ausscheidungen gefunden wurde.

Am 390. Tag wurden zwei weitere Tiere getötet, um die Organverteilung der Restaktivität zu bestimmen. Die Organkonzentrationen von radioaktivem Material sind in Tab. IV den Werten vom 290. Tag gegenübergestellt.

Die Konzentration in den Fettgeweben hat weniger abgenommen als in den meisten anderen Organen; Leber, Galle, Thymus und Knochenmark enthalten immer noch erhöhte Konzentrationen, auch die in Lymphe und Nebennierenrinde sind noch deutlich erhöht.

## Diskussion

Der Vergleich der Biotransformation und Ausscheidung von Dieldrin in Mäusen, Ratten, Kaninchen und Primaten zeigt, daß Mäuse und Kaninchen Dieldrin bevorzugt über die Öffnung des Epoxids zum 4.5-*trans*-Dihydro-aldrindiol eliminieren, während Ratten und Primaten bevorzugt das 12-Hydroxy-Derivat des Dieldrin bilden. Allerdings zeigte ein Versuch, in dem Rhesusaffen 2,5 mg/kg Körpergewicht Dieldrin-<sup>14</sup>C intravenös injiziert wurden [24], daß die Epoxid-Öffnung auch in Primaten verstärkt als Umwandlungsweg benutzt wird, wenn höhere Dieldrin-Konzentrationen in der Leber abzubauen sind: in den ersten 5 Tagen nach Injektion machten das Diol und sein Glucuronid 50% der Gesamtausscheidung aus, während vom 20. bis zum 75. Tag mehr als 95% der Radioaktivität als 12-Hydroxy-dieldrin ausgeschieden wurden. Als Umwandlungsprodukt von Dieldrin im Menschen ist bisher nur das 12-Hydroxy-Derivat nachgewiesen worden [17]. Allerdings ist es unter den in der Literatur angegebenen experimentellen Bedingungen durchaus möglich, daß kleinere Mengen des Dihydro-aldrindiole übersehen wurden. Die gemessenen Parameter der Ausscheidung und Speicherung bei

chronischer Fütterung von 2 ppm Dieldrin an Rhesusaffen bestätigen den Befund von Wright *et al.* [23], daß Dieldrin in Affen, wie in Menschen, bei kontinuierlicher Aufnahme stärker gespeichert wird als in Mäusen oder Ratten. Ein Vergleich der Dieldrinkonzentrationen in Lebern von männlichen Affen (6,6 – 10,6 ppm) nach 6jähriger Aufnahme von 1,75 ppm Dieldrin im Futter mit dem Wert von 8,6 ppm nach 260tägiger Fütterung von 2 ppm zeigt, daß in 260 Tagen der Plateauwert der Speicherung nahezu erreicht ist. Ein wesentlicher Anstieg der Gewebekonzentrationen ist demnach bei fortgesetzter Aufnahme nicht zu erwarten. Die Untersuchung der Körperverteilung des gespeicherten Dieldrins ergab die erwarteten hohen Konzentrationen im Fettgewebe und in den Ausscheidungsorganen. Daneben wurden erhöhte Dieldrinkonzentrationen in Knochenmark, Thymus und Nebennierenrinde gemessen. Eine Beeinflussung des Corticosteroid-Haushalts durch Dieldrin wurde nicht gefunden [25]. Ebenso war die Hämatologie der Dieldrin-behandelten Affen gegenüber Kontrolltieren unverändert; danach scheint die Einlagerung von Dieldrin im Knochenmark und in der Nebennierenrinde, zumindest bei einer Aufnahme bis zu 2 ppm in der Nahrung, keine direkte Wirkung auf die Funktion dieser Organe auszuüben.

Erhöhte Konzentrationen in Lymphknoten zeigen an, daß das Lymphsystem in Primaten wie zu erwarten am Transport lipophiler Substanzen beteiligt ist. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Dieldrin und Hexachlorbenzol in Ratten [26] sowie mit Hexachlorbenzol in Rhesusaffen [27] gefunden.

Die gefundenen Speziesunterschiede in Metabolismus und Toxikokinetik von Dieldrin weisen darauf hin, daß die Maus und das Kaninchen als Tiermodelle wenig geeignet sind, wenn Ergebnisse von Metabolismusstudien auf den Menschen übertragen werden sollen.

Wright *et al.* [21] beschreiben grundsätzliche Unterschiede in der Wirkung von Dieldrin auf die Leber in Mäusen und Ratten: während die Vergrößerung der Rattenleber vorwiegend durch Hypertrophie der Leberzellen bewirkt wird, reagiert die Mäuseleber zunächst mit centrolobulärer Hypertrophie und Leberzellnekrosen, gefolgt von verstärkten Zellteilungen, die schließlich entgleisen und zu hyperregenerativem Leberkarzinom führen. Hypertrophie der Leberzellen beruht auf einer Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums (SER), in

dem unter anderem die oxidative Umwandlung von Fremdstoffen erfolgt. Biochemisch ist diese Proliferation durch Induktion von oxidierenden Enzymen charakterisiert. Der reversible Vorgang der Enzyminduktion und der Proliferation von SER kann als physiologische Reaktion betrachtet werden, die dazu dient, erhöhte Konzentrationen von Fremdstoffen schneller abzubauen. Im Gegensatz dazu stellt die irreversible vermehrte Zellteilung eine pathologische Veränderung dar, die als Vorstufe zur Tumorbildung anzusehen ist. Da Dieldrin nur in Mäusen, nicht aber in Ratten, Hunden oder Rhesusaffen Karzinome hervorruft [28], könnte ein Grund für diese Sonderstellung der Maus in ihrer metabolischen Besonderheit zu sehen sein, Dieldrin mit hoher Umsatzrate bevorzugt zum 4,5-*trans*-Dihydroaldrin-diol umzuwandeln.

Die von Wright *et al.* [23] beobachtete minimale Wirkung von Dieldrin auf die Leber des Rhesusaffen wurde durch die histopathologischen Befunde der von uns im Fütterungsversuch verwendeten Affen bestätigt. Die Ergebnisse des Fütterungsversuchs bestätigen die Vermutung von Wright *et al.* [23], daß die geringfügige Reaktion der Affenleber auf schwache Induzierbarkeit der oxidierenden Enzyme im Primaten zurückzuführen ist: tatsächlich steigt die Ausscheidung des 12-Hydroxy-dieldrins im Ver-

lauf des Fütterungsversuchs nur sehr langsam an. Die im Vergleich zu Ratten hohe Speicherung von Dieldrin im Primaten stützt diese Hypothese.

Angesichts dieser Ergebnisse erscheint die Ratte als Tiermodell für die Menschen in toxikokinetischen Langzeitversuchen wenig geeignet, da sie auf Grund der hohen Induzierbarkeit ihrer Fremdstoff-umwandelnden Enzyme chronisch zugeführte Chemikalien schneller ausscheidet und zu weniger hohen Konzentrationen aufspeichert als die Primaten. Die Verwendung von nicht-menschlichen Primaten scheint deshalb für die Abschätzung der Gefährdung des Menschen durch Umweltchemikalien unumgänglich zu sein.

Diese Arbeit wurde im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojekts des Albany Medical College, seinem International Center for Environmental Safety, Alamogordo, N.M. und der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München durchgeführt. Das Projekt über „ökologisch-toxikologische Effekte von Fremdstoffen in nicht-menschlichen Primaten und anderen Labortieren“ wird unterstützt von dem Department of Health, Education and Welfare und der Environmental Protection Agency der USA sowie vom Bundesministerium für Forschung und Technologie der BRD.

- [1] G. Ludwig, J. Weis u. F. Korte, *Life Sciences* **3**, 123–130 (1964).
- [2] H. B. Matthews u. F. Matsumura, *J. Agr. Food Chem.* **17/4**, 845–852 (1969).
- [3] H. B. Matthews, J. D. McKinney u. G. W. Lucier, *J. Agr. Food Chem.* **19/6**, 1244 (1971).
- [4] J. D. McKinney, H. B. Matthews u. L. Fishbein, *J. Agr. Food Chem.* **20/3**, 597 (1972).
- [5] M. K. Baldwin, J. Robinson u. R. A. G. Carrington, *Chem. and Ind.* **1970**, 595.
- [6] W. J. Hayes Jr., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **28**, 485–492 (1974).
- [7] M. E. Zabik u. R. Schemmel, *Arch. Environ. Health*, **127**, 25–30 (1973).
- [8] A. I. T. Walker, D. E. Stevenson, J. Robinson u. M. Roberts, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **15**, 345–373 (1969).
- [9] M. K. Baldwin, J. Robinson u. D. V. Parke, *Fd. Cosm. Toxicol.* **10/3**, 333–351 (1971).
- [10] F. Korte u. H. Arent, *Life Sciences* **4**, 2017–2026 (1965).
- [11] F. Korte u. W. Kochen, *Med. Pharmacol. Exp.* **15**, 409–414 (1966).
- [12] R. D. Hedde, K. L. Davison u. J. D. Robbins, *J. Agr. Food Chem.* **18/1**, 116–119 (1970).
- [13] V. J. Feil, R. D. Hedde, R. B. Zaylskie u. C. H. Zachrisson, *J. Agr. Food Chem.* **18/1**, 120–124 (1970).
- [14] K. A. Wilson u. R. M. Cook, *J. Agr. Food Chem.* **20/2**, 391–394 (1972).
- [15] C. Cueto Jr. u. W. J. Hayes Jr., *J. Agr. Food Chem.* **10/5**, 366–369 (1962).
- [16] G. G. Hunter, J. Robinson u. J. Roberts, *Arch. Env. Health* **18**, 12–21 (1969).
- [17] A. Richardson u. J. Robinson, *Xenobiotica* **1/3**, 213–219 (1971).
- [18] D. L. Mick, K. R. Long u. J. S. Dretchen, *Arch. Env. Health* **23**, 177–180 (1971).
- [19] D. L. Mick, K. R. Long u. D. P. Bonderman, *Am. Ind. Hyg. Assn. J.* **13**, 94–99 (1972).
- [20] H. G. S. Van Raalte, *J. Ecotoxicology Environ. Safety*, **1/2**, 203–210 (1977).
- [21] A. S. Wright, D. Potter, M. F. Wooder u. C. Donninger, *Fd. Cosmet. Toxicol.* **10**, 311–332 (1972).
- [22] A. I. T. Walker, E. Thorpe u. D. E. Stevenson, *Fd. Cosmet. Toxicol.* **11**, 415–432 (1972).
- [22 a] R. N. Roth, K.-F. Benitz, F. Coulston u. E. W. McChesney, *J. Ecotoxicology Environ. Safety*, in Druck.
- [23] A. S. Wright, C. Donninger, R. D. Greenland, K. L. Stemmer u. M. R. Zavon, *J. Ecotoxicology Environ. Safety* **1/4**, 477–502 (1978).
- [24] W. Müller, G. Woods, F. Korte u. F. Coulston, *Chemosphere* **4**, 93–98 (1975).
- [25] G. Nohynek, Dissertation, Techn. Univ. München, Fachbereich Landwirtschaft u. Gartenbau (1975).
- [26] M. Iatropoulos, A. Milling, W. Müller, G. Nohynek, K. Rozman, F. Coulston u. F. Korte, *Environmental Res.* **10**, 384–389 (1975).
- [27] W. Müller, I. Scheunert, K. Rozman, W. Kögel, D. Freitag, E. Richter, F. Coulston u. F. Korte, *J. Ecotoxicology Environ. Safety* **2**, 437–445 (1978).
- [28] A. S. Wright, D. A. A. Akintonwa u. M. F. Wooder, *J. Ecotoxicology Environ. Safety* **1/1**, 7–16 (1977).